

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur Pierre GAUTIER

A propos de quelques cas de mononucleose infectieuse

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Charles KELMAN

de

New York (Etats-Unis)

Thèse N° 2358

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur Pierre GAUTIER

A propos de quelques cas de mononucleose infectieuse

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Charles KELMAN

de

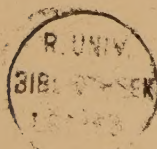
New York (Etats-Unis)

Thèse N° 2358

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956



*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 27 janvier 1956.

Le doyen :

Fernand CHATILLON

THÈSE N° 2358

Nous tenons à exprimer à notre Maître, Monsieur le Professeur P. Gautier, toute notre gratitude. De lui, nous n'avons pas reçu uniquement un enseignement de pédiatrie, mais aussi de précieuses leçons d'humanité.

Nous sommes heureux de pouvoir également témoigner notre reconnaissance à Monsieur le Docteur A. Gautier, chef de clinique dans le service de notre Maître le Professeur P. Gautier, pour toute sa sollicitude durant l'élaboration de cette thèse.

Nos remerciements vont également à Monsieur le Docteur J. Reytan, pour son amicale collaboration.

A MES PARENTS

A MON AMI DANIEL ROSANO

ET A MAYOT.

LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

La M.I. ou maladie de Pfeiffer est une affection qui devient de plus en plus fréquente. Nous avons été frappé par le nombre relativement important de patients hospitalisés à la Clinique infantile pour cette maladie.

Le plus souvent, le diagnostic n'était pas posé à l'entrée. Une angine de type extrêmement variable, réfractaire aux moyens thérapeutiques habituels, conditionnait l'hospitalisation.

Persuadé qu'un grand nombre de M.I. traitées ambulairement en ville reste méconnu, nous nous sommes donné pour tâche de revoir dans la littérature tout ce qui concerne cette entité morbide, afin de faire le point de nos connaissances actuelles et de découvrir ses multiples visages et définir ses changeants aspects.

HISTORIQUE

La M.I. a été décrite chez les enfants pour la première fois par Pfeiffer. Pour cet auteur, la fièvre ganglionnaire constituait déjà une entité clinique bien définie. Mais, faute de connaissances hématologiques, l'affection n'était pas encore nettement individualisée par rapport à d'autres affections du système lymphatique, et de nombreuses confusions et contestations troublaient les esprits.

C'est en 1920, avec Sprunt et Evans que s'ouvre l'ère hématologique de la M.I. L'affection put être sertie dans un cadre solide qui permet de l'identifier à coup sûr : une lympho-monocytose se manifeste toujours dans le sang circulant des patients atteints de la M.I. Cette modification sanguine est plus ou moins précoce. Mais elle est toujours présente et permet de signer le diagnostic.

Dans une remarquable monographie publiée en 1930, Glanzmann démontre l'autonomie de ce syndrome clinique. Il admet que l'affection est causée par un ultra-virus après avoir éliminé toute une série d'agents infectieux précédemment mis en cause. Il décrit les principales formes cliniques connues jusqu'alors, et n'hésite pas à inclure dans cette affection des méningites lymphocytaires.

Une 3ème étape se situe en 1932 : à cette époque, les Américains Paul et Bunnel mettent au point une réaction d'agglutination qui se révèle être un des principaux critères pour le diagnostic de cette maladie.

Le sérum des patients atteints de M.I. a la propriété d'agglutiner même à de fortes dilutions des hématies de mouton grâce à des agglutinines hétérophiles. Cette réaction ne se retrouve presque jamais chez les individus normaux non plus que dans d'autres affections : c'est affirmer du même coup sa spécificité relative.

Une dernière étape a été franchie il y a quelques années. Cette étape a permis en quelque sorte de prouver que l'agent étiologique est un virus filtrant : un filtrat de sang prélevé chez un malade atteint de M.I., inoculé au singe (macacus Rhesus) détermine chez l'animal les symptômes cardinaux de l'affection, de même que les modifications sanguines et l'apparition d'agglutinines qui donnent une réaction de Paul et Bunnel positive.

D'autre part, un certain nombre de cas mortels ont été signalés : l'anatomie pathologique de cette entité morbide jusqu'ici partiellement méconnue, a pu être minutieusement étudiée. L'on a pu démontrer que l'agent viral de la M.I. comme ceux de la Tbc., de la syphilis et d'autres affections dites spécifiques, signe ses dépradations au niveau des divers organes par une atteinte dont les caractères sont toujours identiques à eux-mêmes, c'est dire sont spécifiques de la maladie. Bien plus encore par les nombreuses publications de ces dernières années, nous savons que la M.I., maladie générale s'il en fût, peut prendre tous les visages et donner toutes les manifestations, de la simple angine à la méningite, de l'hépatite à l'encéphalite, de la pneumonie à la polynévrite ; toute une série de syndromes plus ou moins graves, très dissemblables, peuvent être réalisés. Le fil conducteur

qui réunit toutes ces affections demeure l'examen du sang, avec la réaction Paul et Bunnell et éventuellement, l'image histologique d'un ganglion.

ETIOLOGIE DE L'AFFECTION

Van der Bergh et Liessens ont prouvé que l'on pouvait inoculer au singe l'affection en lui injectant du sang, préalablement filtré à travers une bougie de Berkefeld et dont les cultures étaient demeurées négatives. Ils réussissent à cultiver l'agent viral, à partir du sang de malade, sur un milieu à base d'embryon de poulet. Après 10 passages, ils inoculent le produit de cette culture au singe *Macacus Rhesus*, réalisant un tableau clinique semblable tant au point de vue hématologique que sérologique, à celui de la M.I. Sohier et Lepine sont parvenus à reproduire une M.I. chez un homme (volontaire) en lui inoculant du sang de singe infecté. A noter que l'agent viral lui-même, s'il a pu être cultivé, n'a jamais pu être identifié visuellement jusqu'ici.

EPIDEMIOLOGIE

La maladie éclate le plus souvent sous forme de cas sporadiques. Nous n'avons jamais pu déceler de véritables épidémies.

Cependant, de nombreuses épidémies, quelques-unes même importantes, ont été signalées. Elles touchent surtout les étudiants en médecine.

L'affection peut apparaître à tout âge, elle atteint avec prédilection les enfants et les adultes jeunes.

Les statistiques élaborées (Clinique Mayo) jusqu'ici prouvent que la mononucléose n'a pas de caractère saisonnier. Elle s'attaque en proportion égale aux deux sexes.

Les prédispositions sont encore mal définies. Certains auteurs incriminent une affection dentaire préalable.

Incubation.-

La durée de la période d'incubation n'est pas encore nettement définie. Elle s'étendrait sur quelques jours. Cette période est marquée par un état de malaise général.

Le début de l'affection peut être brusque ou peut avoir un caractère progressif.

SYMPTOMATOLOGIE

Nous décrirons d'abord les symptômes les plus fréquents, puis nous ferons mention des manifestations plus rares et des complications.

a) Fièvre.—

Elle est presque constante et précède tous les autres symptômes. L'ascension thermique peut être brusque ou insidieusement progressive. Elle peut atteindre 40°.

Généralement, l'asthénie est marquée et le malade peut présenter quelquefois une grave prostration.

b) Adénopathies.—

Elles sont également un des symptômes majeurs. On les constate dans 75 % des cas. Ces adénomégalias sont de volume très variable : du grain de riz à l'oeuf de pigeon. Leur localisation est surtout cervicale et sous-mandibulaire ; mais elles peuvent être généralisées à tout l'organisme et intéresser les régions mastoïdiennes, préauriculaires, susclaviculaires, axillaires, épitrochléennes, médiastinales et péritonéales.

Leur consistance est ferme, homogène. Elles n'ont aucune tendance au ramollissement. Elles ne comportent aucune adhérence avec la peau et le plan profond et sont généralement in-

dolores. Elles réalisent quelquefois le cou proconsulaire. Ces adénopathies sont très lentes à régresser ; souvent, des mois se passent avant qu'elles aient disparu, alors même que tous les autres symptômes se sont effacés.

L'angine se retrouve dans 50 % des cas (statistique de la Clinique Mayo).

Elle affecte surtout l'amygdale palatine, mais peut s'étendre à tout le cercle amygdalien de Waldeyer.

Tous les types d'angine peuvent se rencontrer : catarrhales, à fausses membranes, ulcéreuses et nécrotiques, phlegmon périamygdalien.

L'infiltration amygdalienne peut devenir énorme et donner aux organes lymphoïdes de l'oropharynx un aspect pseudo-tumoral avec danger d'asphyxie.

Souvent, le diagnostic différentiel avec la diphtérie se pose et pour ce faire, nous aurons recours aux moyens usuels (prélèvement, culture, cobaye) quitte à instaurer la sérothérapie, jusqu'à ce qu'un diagnostic de certitude ait été posé.

La littérature nous rapporte quelques cas où mononucléose infectieuse et diphtérie coexistent chez le même malade, compliquant sérieusement le diagnostic. (Thélin, Quassim).

L'angine n'apparaît pas immédiatement au début de l'affection. Souvent, plusieurs jours s'écoulent avant qu'elle ne se manifeste.

La dysphagie, qui traduit l'atteinte de l'anneau de Waldeyer, est une des plaintes les plus fréquentes du malade.

La splénomégalie est mise en évidence dans plus de la moitié des cas par la percussion et même quelquefois par la palpation.

Il s'agit d'un caractère distinctif qui permet une

certaine discrimination dans le diagnostic de cas douteux : en effet, la toxémie due au bacille de Loeffler n'entraîne pas d'hypertrophie splénique.

L'importance de la splénomégalie n'est pas proportionnelle à la gravité de l'affection.

Elle peut exister en l'absence d'adénopathie. Elle peut persister longtemps après guérison de l'affection.

La littérature nous signale quelques formes spléniques chroniques de la M.I. évoluant vers la maladie de Banti.

L'hépatomégalie est beaucoup plus rare.

Elle n'est présente que dans 15 % des cas. Un ictère, exceptionnel il est vrai (1 à 2 % des cas en sont atteints), peut l'accompagner.

L'hépatite ainsi réalisée peut constituer la manifestation unique de la mononucléose infectieuse, manifestation qui ne peut être cataloguée que par les tests sanguins caractéristiques : la formule sanguine et la réaction de Paul et Bunnell.

L'agent viral de l'ictère épidémique détermine également une hépatite dont l'image sanguine à certains moments de l'évolution de cette affection est très proche de celle de la M.I. Son anatomo-pathologie est identique. Ainsi, la question d'une identité étiologique se pose pour ces deux affections.

Les formes anictériques de l'hépatite - sans manifestations cliniques appréciables - sont très fréquentes dans la M.I. Les troubles métaboliques qu'elle entraîne permettent de comprendre la lenteur de la convalescence (cette même lenteur se retrouve dans l'hépatite épidémique).

La littérature nous signale quelques cas heureusement rares de complications graves de ces hépatites. Des cirrhoses hypertrophiques et une cirrhose atrophique ascitique (Bickel)

ont été décrites.

Manifestations cutanées.-

Les prémices de l'affection peuvent être soulignés par un rash éruptif :

Le rash rubéoliforme associé à des adénopathies cervicales peut rendre le diagnostic hésitant. Les examens du sang permettront la discrimination.

D'autres rashes morbilliformes, scarlatiniformes, roséoliques, des éléments maculaires et des éruptions purpuriques, peuvent se présenter de temps à autre.

Troubles de la crase sanguine.-

Ils sont rares. Ils consistent en épistaxis, purpuras, hémorragies digestives et urinaires. Ces accidents relèvent fréquemment d'une atteinte hépatique.

Manifestations abdominales.-

Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, maelena peuvent compléter le tableau clinique.

Ces manifestations abdominales ont comme substratum anatomique une atteinte du système lymphoïde digestif et des ganglions mésentériques.

Manifestations neurologiques.-

Quoique se fixant avec prédilection sur l'appareil lymphopoiétique et réticulo-endothélial, le virus de la M.I. peut atteindre d'autres tissus. Les formes neurologiques de la M.I. ont fait l'objet de nombreuses publications, émanant entre autres de cliniciens genevois (Bickel, Mach, Della Santa, Ducommun, etc.).

L'atteinte du système nerveux par le virus de la maladie de Pfeiffer peut réaliser :

a) une méningite séreuse lymphocytaire bénigne accompagnant la symptomatologie habituelle ou évoluant isolément. Ainsi, il sera toujours intéressant de retenir cette étiologie pour la méningite lymphocytaire bénigne.

Nous décrirons dans un chapitre particulier les caractères anatomo-pathologiques de ces manifestations nerveuses.

b) une encéphalite ou une méningoencéphalite aux innombrables aspects cliniques, fonction de la localisation des lésions.

c) une polyradiculo-névrite réalisant le syndrome de Guillain-Barré typique, mais comportant comme caractère distinctif une formule sanguine originale et un Paul et Bunnell positif.

Le syndrome de Guillain-Barré a encore une étiologie méconnue : peut-être, n'est-il que l'expression neurologique de plusieurs maladies différentes.

Il sera également dans le Guillain-Barré intéressant de retenir l'étiologie de la M.I.

A noter que dans toutes ces formes nerveuses, le Paul et Bunnell n'est pas seulement positif dans le sang, mais peut l'être dans le liquide L.C.R., signant péremptoirement la spécificité du syndrome neurologique.

Dans les cas de manifestations neurologiques de la M.I., souvent le L.C.R. ne révèle aucune modification pathologique qualitative ou quantitative.

D'autres fois, alors que le liquide est clair, on peut constater une augmentation du nombre des éléments ou du taux d'albumine et même une dissociation albumino-cytologique.

La réaction de Paul et Bunnell dans le L.C.R. ne peut être mise en évidence qu'en employant une grande quantité

de liquide et en diluant passablement les hématies de moutons comme antigène (Schier). Cette réaction est cependant rarement positive même dans les cas les plus avérés de manifestations neurologiques de la M.I. : cette positivité n'est obtenue qu'à une dilution très faible, soit à 1/28ème environ (Friedman, Odland et Cleve).

L'atteinte du système nerveux dans la M.I. peut s'expliquer de deux manières (A. Gautier) :

- a) par une action directe du virus sur les méninges (méningite lymphocytaire) ou le névraxe (encéphalo-myélite) ;
- b) par une réaction neuro-allergique du même type que celle de la méningite encéphalo-morbilleuse. C'est cette neuro-allergie qui expliquerait les cas de polyradiculonévrite de type Guillain-Barré qui peuvent compliquer la M.I. (Glanzmann, Fanconi).

Manifestations - formes pulmonaires.-

Nous avons déjà parlé des adénopathies médiastinales.

Des trachée-bronchites sont des constatations fréquentes.

Beaucoup plus rares : les pneumonies et broncho-pneumonies dont le caractère spécifique se traduit par une invasion massive des alvéoles par des lymphocytes. Certaines formes ont l'aspect de pneumonies lobaires, d'autres fois, ce sont des infiltrations fugaces.

La pneumonie interstitielle peut également être réalisée : les septa alvéolaires sont infiltrés de lymphocytes.

Toujours est-il que les R.X décèlent des affections pulmonaires dans la M.I. dans 2 % des cas. Celles-ci sont comparables aux autres pneumonies à virus.

Coeur.-

Les quelques cas d'autopsies qui nous sont connus ont permis de mettre à jour des lésions cardiaques : elles consistent en petits foyers lymphocytaires disséminés dans le muscle cardiaque. Cliniquement, cette atteinte du myocarde ne se manifeste guère.

La clinique et surtout l'électrocardiogramme peuvent cependant révéler ces altérations par un élargissement de l'onde T ou un allongement de l'espace P.R.

L'appareil oculaire.-

Il peut être affligé d'une conjonctivite ou d'un oedème palpébral. La conjonctivite a un caractère bien individualisé : érythème granité et infiltrat conjonctival en nappe.

Les reins.-

Comme dans toutes angines, des complications néphritiques peuvent survenir, d'autant plus que l'angine de la mononucléose infectieuse présente toujours une flore de surinfection (P. Gautier).

Récidives et formes chroniques.-

La récurrence peut être immédiate ou se manifester après un certain laps de temps.

Elle est assez fréquente et quelquefois multiple. C'est dire que l'immunité est lente à s'établir et qu'elle peut être sujette à des fléchissements.

Dans un article consacré aux M.I. chroniques, Isaacs décrit un gros contingent de malades dont l'affection a passé à la chronicité (53 sur 206).

Le syndrome est alors caractérisé par la persistance de la fatigue et de l'asthénie, l'existence de polyadénopathies

et de splénomégalie modérée, accompagnées d'hypotension et d'hypoglycémie.

L'image sanguine révèle encore quelques monocytes anormaux. La réaction de Paul et Bunnell est douteuse. La plupart du temps, ces formes chroniques finissent par céder après quelques mois ou plusieurs années (4 ans). Le malade est subjectivement amélioré par l'administration d'hormones cortico-surrénaliennes. Certains cas rares peuvent évoluer vers un Banti ou une cirrhose.

ACCIDENTS GRAVES ET MORTELS

Toute une série de cas ont été publiés dans la littérature.

Les accidents consistent :

- a) en suffocations occasionnées par une tuméfaction énorme des amygdales ou un oedème sus-glottique.

La trachéotomie d'urgence est alors nécessaire.

- b) des ruptures de la rate nécessitant la splénectomie d'urgence.

ACCIDENTS MORTELS

a) atteinte des centres vitaux dans les formes encéphalitiques.

b) rupture de la rate, hémorragie interne.

c) atteintes pulmonaires graves.

d) asphyxie par obstruction glottique ou sus-glottique.

e) insuffisance cardiaque.

Il semble que certains dénouements mortels évoluent sur des organismes déjà préalablement tarés.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Jusqu'en 1940, nous ne disposions que de données anatomo-pathologiques restreintes : elles consistaient en examens de biopsies ganglionnaires et amygdaliennes prélevées aux divers stades de l'affection.

Depuis lors, de nombreuses nécropses, dont une pratiquée chez un malade atteint de M.I., mais mort accidentellement, nous ont amenés à préciser les différents aspects macroscopiques et microscopiques de la maladie.

Les modifications les plus marquées concernant les organes lymphoïdes : tous ces organes, ganglions, amygdales, rates sont généralement augmentés de volume.

Mais d'autres organes peuvent être touchés.

Passons-les en revue :

Dans les ganglions, les follicules lymphoïdes sont, le plus souvent, élargis. Si le centre du follicule ne paraît pas essentiellement modifié à un petit grossissement, au gros grossissement, on est frappé par la présence de nombreux monocytes anormaux et de quelques histiocytes.

La structure des sinus est assez bien conservée : de nombreux lymphocytes normaux et anormaux y séjournent, Les cor-

dans médullaires sont bourrés de cellules mononucléaires de tous types.

Dans quelques cas, l'architecture des ganglions est bouleversée. Les follicules lymphoïdes s'estompent et deviennent peu clairs. L'hyperplasie lymphocytaire et réticulo-endothéliale est telle qu'elle étouffe toute structure et fait disparaître le tracé des sinus. Le bouleversement structural va jusqu'à simuler quelquefois un lymphome malin, d'autant plus que les figures mitotiques abondent.

La rate devient plus ou moins hyperplasique (de 150 - 870 gr.).

La capsule est distendue par une infiltration lymphocytaire plus ou moins massive. Sous l'effet de cette infiltration qui la fragilise, une rupture splénique peut se produire.

Les follicules lymphoïdes, assez bien espacés, sont quelquefois hyperplasiques. Les trabécules sont noyés dans l'infiltrat lymphocytaire. La pulpe rouge est également envahie par ces cellules.

Les vaisseaux spléniques eux-mêmes sont modifiés par une infiltration lymphocytaire qui modifie les adventices des artères trabéculaires et les mesothelia veineux.

Les amygdales sont aussi envahies par des éléments lympho-monocytaires. Cette invasion, lorsqu'elle est massive, peut leur donner un aspect pseudo-tumoral. Elles présentent des nécroses plus ou moins profondes.

Le larynx et la trachée peuvent être infiltrés par ce même type cellulaire. Un oedème de la glotte peut en résulter.

Les poumons.-

Nous avons déjà décrit les différents modes d'invasion (spécifique) des septas alvéolaires et des cavités alvéolaires par des lymphocytes qui peuvent réaliser la pneumonie interstitielle ou une pneumonie franche caractéristique.

Système cardio-vasculaire.-

On a constaté à plusieurs reprises, lors d'autopsies, de petits amas lymphocytaires à la périphérie de petits vaisseaux qui irriguent le myocarde (myocardite en foyers).

Plus rarement, l'infiltration touche l'endocarde.

On a jamais signalé de lésions péricarditiques.

L'aorte est généralement peu touchée. A mentionner quelques petits infiltrats lymphoïdes dans la région adventitielle, autour des vasa-vasorum.

Système digestif.-

Le nombre d'éléments lymphocytaires est généralement augmenté au niveau de la paroi gastrique, de même qu'au niveau de l'intestin.

Le foie est beaucoup plus fréquemment touché que ce que les symptômes cliniques nous font entrevoir.

La capsule présente une infiltration lymphocytaire analogue à celle de la rate.

Le processus inflammatoire occupe essentiellement les espaces conjonctifs de Kernan (espaces périportaux). De là, l'infiltration peut faire tache d'huile et déborder sur les lobules parenchymateux.

Ainsi, l'infiltration lymphocytaire réalisée peut être variable quantitativement : elle peut constituer des foyers

disséminés, cantonnés dans les espaces de Kernan ou donner une infiltration massive générale qui simule l'image de la leucémie.

Aucune atteinte des canaux biliaires n'a été décrite.

Organes génito-urinaires.-

Les reins peuvent être le siège d'une néphrite interstitielle.

L'infiltration se cantonne surtout dans les colonnes de Bertin, autour des grosses veines. Des nids lymphocytaires peuvent se constituer dans la portion corticale. Les glomérules restent indemnes.

Les canaux urinaires, la prostate et les testicules peuvent, de temps en temps, être touchés.

Glandes endocrines.-

L'atteinte de la médullo-surrénale a quelquefois été rencontrée : l'infiltration lymphocytaire porte autour de l'intima de la veine centrale.

L'hypophyse reste intacte.

Système nerveux.-

Nous nous bornerons à énumérer les lésions les plus importantes :

1) Les méninges sont oedémateuses, congestionnées, infiltrées modérément par des éléments mononucléaires : c'est l'image de la méningite lymphocytaire bénigne.

2) Des coussins constitués par des agrégats lymphocytaires dans le tissu cérébral à la périphérie des vaisseaux, de même que de petites hémorragies.

3) L'atteinte des nerfs périphériques est caractérisée par un oedème et une désagrégation des cordons de myéline et

par une dégénérescence des cellules nerveuses au sein des ganglions nerveux.

EN RESUME :

L'image protéiforme de la M.I. reflète un substratum anatomique aussi complexe que varié.

Les organes atteints par le virus de la maladie de Pfeiffer présentent une inflammation caractérisée par une infiltration lymphomonocytaire.

LE DIAGNOSTIC

Il est obtenu :

1) par l'examen clinique (grande fréquence des polyadénopathies de l'angine, de la splénomégalie).

2) par les examens du sang.

La lymphomonocytose doit atteindre environ 50 %. Elle peut même aller jusqu'à 90 %. A noter qu'elle n'apparaît pas au début de l'affection, mais qu'elle se dessine vers le 4ème - 5ème jour pour être notoire vers le 10ème jour.

L'image sanguine de la M.I. n'est pas caractérisée par une modification des hématies et des plaquettes qui restent qualitativement et quantitativement normales. Les perturbations concernent essentiellement la morphologie et le nombre des leucocytes mononucléés.

La leucocytose est habituellement modérée, entre 10.000 et 20.000 blancs. Il existe aussi des formes leucopéniques.

Les lymphocytes sont augmentés en nombre et il s'y ajoute des monocytes normaux et anormaux. Certains d'entre eux, avec noyau réniforme, protoplasme basophile et halo incolore péri-nucléaire, ont reçu le nom de cellules de Pfeiffer, car ils sont considérés comme pathognomoniques de l'affection.

3) la réaction de Paul et Bunnell :

est négative au début, positive dans la 2ème semaine. Dans les formes nerveuses, la recherche dans le liquide céphalo-rachidien est nécessaire.

Cette réaction est basée sur l'existence dans le sérum de sujets atteints de M.I., d'anticorps agglutinant les hématies de mouton et ayant des caractères particuliers mis en évidence par des épreuves d'absorption avec des hématies de boeuf et le rein cuit de cobaye. Ces agglutinines hétérophiles ont un pouvoir agglutinant beaucoup plus puissant que celles qui apparaissent chez un malade traité par du sérum de cheval.

Les agglutinines de la M.I. sont absorbées par les hématies de boeuf, mais ne peuvent l'être par le rein de cobaye contrairement aux agglutinines déclenchées par la sérothérapie qui, elles, sont absorbées par le rein de cobaye et non par les hématies de boeuf. Cette réaction d'absorption couplée avec la réaction de Paul et Bunnell permet un diagnostic sérologique plus précis en mettant hors de cause une maladie sérieuse.

Pour que la réaction soit positive, il faut dans le Paul et Bunnell que l'agglutination ait lieu à une dilution de 1/80ème au moins.

La positivité de la réaction ne peut être constatée en général qu'à partir de la 2ème semaine, c'est-à-dire qu'au moment où le taux d'agglutinines est suffisant pour déterminer l'agglutination des hématies de mouton.

Enfin, comme le signale Glanzmann, la réaction peut être négative chez le petit enfant (moins de 2 ans) qui est souvent incapable de former des agglutinines hétérophiles.

4) Biopsie ou ponction-biopsie d'un ganglion (même si celui-ci est minuscule) qui révélera la présence de cellules monocytoïdes anormales.

TRAITEMENT

Les formes bénignes évoluent spontanément et en l'espace de quelques jours vers la guérison. Les sulfamides et la pénicilline ne semblent agir que sur l'élément de surinfection. La plupart des mononucléoses se présentent comme des angines sulfamido et pénicillo-résistantes.

L'auréomycine, la terramycine et l'érythromycine.-

Dans les formes banales (mais suffisamment sérieuses pour être hospitalisées en clinique) que nous avons examinées, ces thérapeutiques ont souvent donné de bons résultats. En l'espace de 48 à 72 heures, la défervescence est complète. L'angine est fortement améliorée, la dysphagie, le trismus disparaissent. Mais l'inconstance des résultats semble démontrer que l'action de ces thérapeutiques ne porte pas sur l'agent causal de l'affection, mais atteint vraisemblablement la flore de surinfection : Même dans les cas où la défervescence est obtenue et l'angine guérie, les autres symptômes persistent : les adénomégalias, la splénomégalie. L'image sanguine est beaucoup plus lente à involuer.

La rétrocession de cette partie du tableau clinique peut être très lente : des semaines et des mois peuvent se passer avant qu'elle intervienne.

Des thérapeutiques adjuvantes (vitamines, extraits cortico-surrénaux, gargarismes, etc.) peuvent compléter le traitement.

Récemment encore, un nouveau traitement a été tenté : La cortisone.

Il a donné des résultats tout à fait remarquables dans les cas réfractaires aux antibiotiques.

La cortisone administrée comme à l'ordinaire, sous couvert de pénicilline, amène en un temps record (24 à 48 heures) la défervescence complète, la fonte des adénopathies et la disparition de l'asthénie.

Un certain nombre de cas ont été traités au moyen de cette nouvelle thérapeutique à la clinique infantile et toujours avec plein succès. Nous en citerons deux exemples.

La littérature médicale fait mention de guérisons quasi miraculeuses, dans les formes sévères de la Mononucléose Infectieuse ; aussi, la cortisone semble-t-elle promise à un grand avenir dans ce domaine.

Cependant, si le patient, après ce traitement, semble définitivement guéri, les caractères hématologiques et sériques, spécifiques de la maladie peuvent persister encore longtemps : la lymphomonocytose et la réaction de Paul et Bunnell peuvent être constatées encore durant des semaines, mais elles s'atténuent progressivement.

Le mécanisme de l'effet spectaculaire de la cortisone dans la M.I. et dans d'autres toxi-infections comme la typhoïde nous échappe :

"Il ne s'agit pas d'une simple détente symptomatique, d'une banale chute de fièvre. C'est tout le comportement et l'état du malade qui sont brusquement transformés. On a l'impression que sa

"résistance et ses réactions de défense se sont réveillées. Certes, "l'infection elle-même n'est pas jugulée ; le germe sur lequel la "cortisone n'a aucune réaction directe n'est pas détruit, mais les "antibiotiques, toujours associés au traitement cortisonique, semblent parfois retrouver une efficacité qu'ils avaient perdue" (Mozer).

Un traitement de 4 à 5 jours est suffisant et amène une guérison clinique quasi complète.

L'A.C.T.H. utilisé dans les mêmes circonstances donne des résultats identiques.

RELEVÉ DE QUELQUES OBSERVATIONS

Des multiples cas de M.I. hospitalisés à la clinique de pédiatrie durant ces trois dernières années, nous en avons retenu un certain nombre afin de souligner les traits les plus caractéristiques de l'affection.

D'emblée, nous remarquerons que les formes graves sont exceptionnelles.

La plupart du temps, il s'agit d'angines traînantes, réfractaires aux moyens thérapeutiques habituels, accompagnées de polyadénopathies.

Pour plus de clarté, nous départagerons nos observations en trois catégories :

- 1) M.I. avec angine banale,
- 2) M.I. avec angine à fausse membrane,
- 3) M.I. traitées à la cortisone.

1) M.I. avec angine banale.-

Les formes frustes de la M.I. sont légion. Souvent, elles passent inaperçues. Seul l'examen du sang, habituel en milieu hospitalier, les met en évidence. Essentiellement bénignes, elles évoluent spontanément vers la guérison en 7 à 15 jours.

En voici quelques exemples :

Cas I : Enfant B.M.

Garçon de 9 ans $\frac{1}{2}$. Séjour à la clinique de pédiatrie du 9.11. au 28.11.53. Depuis plusieurs jours, température oscillant autour de 39°C . ; polyadénopathies latéro-cervicales des deux côtés, axillaires, inguinales, de la taille d'un grain de café à une grosse cerise, rénitentes bien délimitées sensibles à la pression. Amygdales hypertrophiées rouges. Rate paraît augmentée de volume. Petit rash de taches rosées sur les deux bras. Le diagnostic est compliqué du fait de :

- a) une notion de contagion possible avec un poliomyélitique travaillant dans l'atelier du père,
- b) des taches rosées sur les deux bras qui, associées à la fièvre en plateau, font suspecter une typhoïde.

L'enfant, mis en observation, est traité par des sulfamides à raison de 6 gr. par jour pendant une semaine, sans résultat.

Entre temps, les examens cliniques et de laboratoire permettent d'exclure la poliomyélite, la typhoïde, le Bang, etc.

A l'entrée, la leucocytose est à 7250. La formule sanguine donne la répartition suivante :

Neutrophiles non segmentés	19,5
Neutrophiles segmentés	22,5
Eosinophiles	1,0
Basophiles	---
Monocytes	7,5
Lymphocytes	45,0
Plasmocytes	4,5

Soit une monolymphocytose à 52 %.

Quelques jours plus tard, le 13.11, la leucocytose

monte à 13,700 et se répartit ainsi :

Neutrophiles non segmentés	12,5
Neutrophiles segmentés	16,5
Eosin.	1,0
Basophiles	—
Monocytes	4,5
Lymphocytes	65,0
Plasmocytes	0,5

Soit déjà 70 % de monolymphocytes.

Enfin, le 16.11, soit une semaine après l'entrée, l'hémogramme donne 19,800 blancs avec la répartition suivante :

Neutrophiles non segmentés	11,5
Neutrophiles segmentés	17,0
Eosinophiles	—
Basophiles	—
Monocytes	4,0
Lymphocytes	66,0
Plasmocytes	1,5

Soit près de 70 % de monolymphocytes.

La réaction de Paul et Bunnell se révèle positive à 1/320e à deux reprises.

Le diagnostic de M.I. est posé : le traitement à l'érythromycine, à raison de 500 mgr. par jour entraîne une défervescence complète rapide. Les adénopathies persistent encore une quinzaine de jours de plus que l'image sanguine, alors que la guérison semble assurée.

Cas II : Enfant Christa G.

Fillette de 5 ans $\frac{1}{2}$, étrangère, en séjour en Suisse par les soins de la Croix-Rouge. Précédée d'asthénie, effervescence progressive à 39° en trois jours. Enorme hypertrophie des

amygdales avec angine pultacée. Polyadénopathies rétro-angulo-maxillaires, cervicales, axillaires et inguinales des deux côtés, de la taille d'un pois à celle d'un grain de café. Rate palpable. Signes de bronchite.

A l'entrée, la leucocytose est à 20,800.

La répartition donne le tableau suivant :

Neutrophiles non segmentés	22,0
Neutrophiles segmentés	20,0
Basophiles	1,0
Monocytes	7,0
Lymphocytes	44,0
Plasmocytes	2,0
Cellules de Pfeiffer	4,0

Il y a donc 57 % de formes mono-lymphocytoïdes.

Paul et Bunnell positif à 1/640ème. Traitement auréomycine 500 mgr. par jour. Déferescence en 48 heures. Reprise de la température 24 heures plus tard, puis tout rentre dans l'ordre. L'angine guérit rapidement. Les adénopathies régressent lentement.

Cas III : Gisèle S. 6 ans $\frac{1}{2}$.

Précédée d'asthénie et d'inappétence, l'affection se manifeste par de la température qui, en trois jours d'évolution, atteint 39°. Une polyadénopathie sous-maxillaire bilatérale, latéro-cervicale des deux côtés, sus-claviculaire et inguinale (ganglions de la taille d'un grain de café à un pruneau, fermes sensibles, bien individualisés). Amygdales hypertrophiées rouges. Rate percutable sur 8 cm. Grosse hépatomégalie.

A l'entrée, l'enfant présente une leucocytose de 8450 blancs répartis ainsi :

Neutrophiles non segmentés	19,0
Neutrophiles segmentés	9,0
Eosinophiles	-----
Basophiles	-----
Monocytes	5,0
Lymphocytes	55,0
Plasmocytes	5,0
Cellules de Turck	2,0
Plasmoblastes	3,0
Cellules de Pfeiffer	2,0

Ainsi, il existait une monolymphocytose à 72 %.

Paul et Bunnell positif à 1/320ème.

L'enfant n'est traitée que par du redoxon : évolution spontanée vers la guérison. Défervescence complète après le début de l'affection. Les adénopathies régressent rapidement, de même que l'hépatosplénomégalie. L'image sanguine est plus lente à se normaliser. A la sortie, soit 15 jours après la défervescence, la leucocytose est à 5,100, dont la répartition est la suivante :

Neutrophiles non segmentés	9,0
Neutrophiles segmentés	27,0
Eosinophiles	4,0
Basophiles	1,0
Monocytes	10,0
Lymphocytes	47,0
Lymphoblastes	2,0

Il persiste encore 49 % de lymphocytes et 10 % de monocytes.

* * * * *

Dans un second groupe, nous allons résumer quelques observations de M.I. avec angines à fausses membranes.

Le diagnostic différentiel avec la diphtérie est impossible sans l'appoint des examens de laboratoire ; et souvent, le traitement sérothérapique antidiphtérique est instauré dans l'attente des résultats bactériologiques.

Cette attitude prudente est d'autant plus justifiée que certains auteurs ont publié des observations de cas où M.I. et diphtérie se superposent. Un cas semblable a été observé à la clinique infantile en 1951 et a fait l'objet d'une thèse en 1952 (thèse 2107 - Université de Genève, voir bibliographie). Nous n'y reviendrons pas.

Cas IV : Luc T., 4 ans.

Vacciné contre la variole, la diphtérie, le tétanos et la coqueluche trois années auparavant. N'avait présenté jusqu'alors aucune maladie infectieuse. Le 26.6.54, tuméfaction rétro-angulo-maxillaire des deux côtés et trismus. Température 37,7°. Un médecin consulté suspecte des oreillons. Par la suite : nasonnement, ronflement, apparition d'une angine à fausses membranes.

Entre à la clinique le 29.6, avec le diagnostic de diphtérie.

A l'examen d'entrée, on constate : température 39,8°. Enormes amygdales se touchant sur la ligne médiane, recouvertes de fausses membranes. Cou proconsulaire par polyadénopathies sous-mandibulaires et latéro-cervicales. Pas de ganglions axillaires, mais quelques petits ganglions inguinaux. Rate hypertrophiée, dépassant de 2 à 3 travers de doigt le rebord costal.

Examen de laboratoire : 2 frottis de gorge sans

bacilles de Loeffler.

L'examen de sang d'entrée révèle 11,000 blancs qui se répartissent ainsi :

Neutrophiles non segmentés	23,0
Neutrophiles segmentés	30,0
Eosinophiles	—
Basophiles	—
Monocytes	7,0
Lymphocytes	39,0
Plasmocytes	1,0

Il n'y a encore que 47 % de monolymphocytes. Certains lymphocytes ont un protoplasme basophile et un noyau monocytoïde.

Paul et Bunnell positif. Deux jours plus tard, 13,200 leucocytes, dont 48 % de monocytes et 10 % de lymphocytes. Un traitement à l'auromycine amène une défervescence complète en 24 heures. Malheureusement, une fois le diagnostic posé et les craintes évanouies, les parents retirent l'enfant pour le faire suivre par son médecin habituel.

A la sortie, le 1.7.54, le contrôle du sang donne une leucocytose à 13,200 dont la répartition est plus caractéristique qu'à l'entrée, puisqu'elle comporte :

Neutrophiles non segmentés	8,0
Neutrophiles segmentés	34,0
Eosinophiles	—
Basophiles	—
Monocytes	48,0
Lymphocytes	10,0

Soit 58 % de mononucléaires.

Cas V : Marcelle P., 6 ans.

Sans antécédents particuliers, vaccinée contre la diphtérie. Se lève le 11.4.52 avec des otalgies et une tuméfaction latéro-cervicale bilatérale : état fébrile. Est traitée par un médecin par des sulfamidés et de la pasticilline.

Le 14.4., température 38,4°. Dyspnée de type laryngé (léger cornage et léger tirage). Aggravation de la tuméfaction latéro-cervicale. Entre à la clinique infantile. Examen d'entrée: énormes amygdales se touchant sur la ligne médiane, recouvertes de fausses membranes qui ne débordent pas sur les piliers du voile du palais.

Volumineuses adénopathies sous-mandibulaires et latéro-cervicales des deux côtés.

Hyperémie diffuse du vestibule laryngé - sans fausses membranes - glotte libre. Cordes vocales mobiles. Pas de cyanose. Pas de foetor caractéristique. Rate hypertrophiée. L'on suspecte une diphtérie et l'on traite immédiatement l'enfant par du sérum et de la pénicilline. Par la suite, plusieurs prélèvements de gorge se révèlent négatifs.

L'hémogramme donne une image typique de la M.I. : 12,000 blancs, dont 33 lymphos, 10 monocytes, 4 cellules de Pfeiffer, 6 plasmocytes, 14 neutrophiles non segmentés et 32 neutrophiles segmentés.

Réaction de Paul et Bunnell ultra positive (à 1/1280e).

Déferescence complète, spontanée, en 7 jours. Tout le tableau clinique s'estompe et, à la sortie, soit 15 jours après l'entrée, l'angine est guérie (mais les amygdales restent énormes). Les adénopathies sont en voie de disparition, la leucocytose tombe à 4100 et Paul et Bunnell est encore positif à 1/320ème).

Cas VI : Deux soeurs Arlette et Claudette R. (9 et
11 ans).

Pour terminer ce cycle d'angines à fausses membranes de la M.I. et pour illustrer l'épidémiologie et la contagiosité de l'affection, nous citerons l'observation de deux soeurs, atteintes toutes deux d'angines blanches, à une semaine d'intervalle, toutes deux suspectes de diphtérie et toutes deux se révélant des M.I.

Ces soeurs ont présenté le même tableau clinique (T. 39°-40° angine à fausses membranes polyadénopathie) et ont évolué absolument de la même façon. L'image sanguine elle-même était superposable dans les deux cas.

Claudette R. avait 13,400 blancs dont :

	%
Neutrophiles non segmentés	40,0
Neutrophiles segmentés	30,0
Eosinophiles	7,0
Basophiles	---
Monocytes	10,0
Lymphocytes	11,0
Plasmocytes	2,0

Tandis que sa soeur Arlette révélait l'hémogramme que voici : 14,000 blancs dont :

Neutrophiles non segmentés	42,0
Neutrophiles segmentés	26,0
Monocytes	16,0
Lymphocytes	16,0

Le Paul et Bunnell s'est révélé fortement positif.

Dans un troisième groupe, nous voulons mentionner deux observations de M.I. traitées à la cortisone. Cette nouvelle thérapeutique semble donner des résultats étonnants dans les formes sévères de la M.I.

Rien de plus spectaculaire que l'observation d'un malade affligé d'un cou proconsulaire, prostré, respirant avec peine, présentant une température de 40⁰, guéri en 48 heures par l'application de ce traitement, une fois le diagnostic de M.I. posé.

La température se normalise soudainement, l'angine s'éteint, les adénopathies fondent comme par enchantement. L'asthénie elle-même s'estompe. Il est vrai que ce résultat remarquable ne se vérifie pas toujours, pour des raisons qui nous échappent encore.

Cas VII : Danièle R. (4 ans $\frac{1}{2}$).

Apparition le 18.7.55 d'une température vespérale à 40. Polyadénopathies latéro-cervicales volumineuses des deux côtés (et d'autres plus petites axillaires et inguinales).

Le 21 juillet, entre à la clinique infantile avec le diagnostic de suspicion de mononucléose infectieuse.

A l'entrée : enfant apathique, asthénique - temp. 39,2. L'hémogramme fait ressortir une leucocytose à 12,000 avec forte lympho-monocytose (67 %).

La répartition en est la suivante :

	<u>%</u>
Neutrophiles non segmentés	24,0
Neutrophiles segmentés	5,5
Eosinophiles	---
Basophiles	---

Monocytes	4,0
Lymphocytes	57,5
Plasmocytes	1,5
Cellules de Pfeiffer	7,5

Paul et Bunnel négatif.

Durant 7 jours, l'affection est laissée à elle-même (pas de traitement) : la température oscille autour de 38°. L'enfant reste prostrée. Aucune amélioration ne se dessine.

Le 27 juillet 1955, on administre la cortisone à raison de 50 mgr. le 1er jour ; 25 mgr. les deux jours suivants et 15 mgr. durant deux jours encore. La température se normalise. Les adénopathies fondent comme neige au soleil. La prostration disparaît. La leucocytose tend à se rapprocher de la normale, mais la répartition traduit encore une forte lymphocytose avec diminution néanmoins du pourcentage des monocytes.

L'hémogramme donne le tableau suivant : 7200 blancs dont :

Neutrophiles non segmentés	38,0
Neutrophiles segmentés	5,0
Eosinophiles	3,0
Basophiles	—
Monocytes	9,0
Lymphocytes	4,0

Mais, cliniquement, l'enfant est guéri.

A noter, dans ce cas, ce que l'on voit de temps à autre : un Paul et Bunnel contrôlé à trois reprises, restant négatif.

Cas VIII : Enfant Joseph S. (8 ans $\frac{1}{2}$).

Présente deux jours avant son hospitalisation une fièvre élevée, des céphalées et des rachialgies.

Entre le 18.11.55 à la clinique infantile. A l'entrée, l'examen fait ressortir une température à 40° , de la prostration. Légère pharyngite. Micropolyadénopathies. On suspecte une typhoïde et on entreprend immédiatement tous les examens de laboratoire pour vérifier ce diagnostic : résultat négatif. L'hé-mogramme, durant les six premiers jours, donne une leucocytose normale à 6000 avec prédominance cependant des formes mono-lymphocytoïdes.

Ainsi, le 21.11.55, nous trouvons 6100 leucocytes dont :

Neutrophiles segmentés	23,0
Neutrophiles non segmentés	6,0
Eosinophiles	1,5
Basophiles	—
Monocytes	6,0
Lymphocytes	47,5
Plasmocytes	2,5
Formes atypiques	13,5

Malgré l'instauration d'un traitement à l'achromy-cine, la température oscille autour de 40° pendant 8 jours. A la fin de la première semaine : un tableau clinique classique de la M.I. se dessine : une polyadénopathie généralisée devient flagrante. Les amygdales hypertrophiées sont légèrement enflammées.

Le foie augmente de volume, dépasse de 2 travers de doigt le rebord costal. La rate ne semble pas palpable. L'enfant présente un typhos marqué et sa température à 40° persistante devient inquiétante.

Le 24.11., l'hé-mogramme donne 13,400 blancs parmi

lesquels nous distinguons les pourcentages suivants :

Neutrophiles segmentés	21,0
Neutrophiles non segmentés	6,0
Eosinophiles	—
Basophiles	2,0
Monocytes	13,0
Lymphocytes	68,0

(Le Paul et Bunnell se révèle positif à 1/1600ème).

D'autres réactions d'absorption des agglutinines hétérophiles sont pratiquées avec le rein de cobaye et hématies de boeuf donnent également un résultat positif. L'enfant est traité dès lors à la Cortisone à raison de 75 mgr. durant deux jours, sous couvert d'achromycine (qui s'était par elle-même révélée inefficace).

Déferescence complète en une demi-journée avec forte rétrocession de la prostration.

Mais, dès l'arrêt du traitement à la cortisone, la température remonte en flèche ; on décide de le reprendre pendant 5 jours.

Dès lors, tout le tableau clinique de la M.I. s'efface rapidement et la guérison est obtenue définitivement.

Pourtant, l'image sanguine se perpétue jusqu'à la sortie sans modification appréciable.

Blancs 6850

Neutrophiles segmentés	19,0
Neutrophiles non segmentés	5,0
Eosinophiles	—
Basophiles	1,0
Monocytes	12,0
Lymphocytes	51,0
Plasmocytes	1,0
Cellules de Pfeiffer	11,0

La réaction de Paul et Bunnell devient encore plus positive.

RESUME ET CONCLUSION

Le tableau clinique typique de la mononucléose infectieuse se caractérise le plus souvent par les signes suivants:

Un état infectieux fébrile,
des signes généraux parmi lesquels domine l'asthénie,

une angine de type variable,
une polyadénopathie cervicale ou généralisée,
une splénomégalie,
parfois, des infiltrats pulmonaires.

Chez nos seize malades, nous avons toujours retrouvé la fièvre et l'angine. L'adénopathie n'a manqué que chez un malade, et la splénomégalie existait sept fois, l'asthénie huit fois.

Enfin, chez deux malades, la radiographie pulmonaire nous a révélé l'existence d'un infiltrat fugace. La formule sanguine révèle une lymphomonocytose à plus de 50 % dans la première semaine de la maladie ; on note en même temps la présence de divers globules blancs anormaux de type lymphoïde ou monocytoïde, dites cellules de Pfeiffer. La réaction de Paul et Bunnell est presque toujours positive dès la deuxième semaine à un taux d'au moins 1/80.

Sans traitement, l'affection évolue spontanément vers la guérison en quelques semaines ; la convalescence peut cependant être longue et marquée par une asthénie sérieuse.

Le traitement antibiotique donne peu de résultats sur la maladie elle-même et semble n'agir que sur la surinfection. Dans les formes présentant une grave prostration, une température élevée et de longue durée et des adénopathies importantes, la cortisone ou l'ACTH, sous couvert d'antibiotiques, constitue la thérapeutique de choix qui seule permet d'amener rapidement la disparition des principaux symptômes de la mononucléose infectieuse.

Notons enfin que les angines à fausses membranes sont fréquentes et qu'alors le diagnostic différentiel avec la diphtérie est difficile. Ceci, d'autant plus que la mononucléose infectieuse peut survenir en même temps qu'une diphtérie ou chez un porteur de bacilles de Loeffler.

Les complications viscérales (foie, poumons, névraque, etc.) sont rares, mais quand elles existent, elles passent au premier plan ; dans ces cas, l'angine et les adénopathies peuvent manquer. Pour donner une idée de la rareté de ces complications, signalons que Wolff et Bornstein n'ont retrouvé entre 1931 et 1947 que 46 cas de complications neurologiques publiées, ce qui représente une incidence d'environ 1 pour cent.

BIBLIOGRAPHIE

- Allen, F.H. et Kellner, A.- Infectious Mononucleosis. An Autopsy report. Amer. J. of Path., 1947, 23, 463.
- Bernstein, R.- Involvement of the nervous system in Infectious Mononucleosis. Ann. int. med., Nov.50, 33 (1120-1138).
- Bickel, G., Mach, R.S., Della Santa, R., Ducommun, P.- Les formes nerveuses de la Mononucléose Infectieuse. Schweiz. Med. Wschr., 1948, 78, 938.
- Blattner, A.- Mononucléose Infectieuse. J. Pediat., Fév. 1951, 38 (267-268).
- Choramis.- Mononucléose Infectieuse et Diphtérie. Ann. Pediat., Basel, 1950, 175, 2174.
- Creaturo, N.E.- Infectious Mononucleosis and Polynevritis (Guillain-Barré synd.) Case report of facial diplegia treated with BAL. J. Amer. Med. Ass., 1950, 143, 234.
- Crosnier.- Considérations sur la Mononucléose Infectieuse. Sem. Hôp. Paris, Sept. 1950, 26 (3776-3781).
- Custer, R.P. et Smith, E.B.- The Pathology of Infectious Mononucleosis Blood. 1948, 3, 830.
- Crowther, E.- Glandular fever with neurological complications. Sept. 1951, 3 (775-777).
- Doran, J.K. and Weisberger, S.- The use of ACTH in Infectious Mononucleosis. Annal. of. int. med. 1953, 38 (1058-1062).

- Epstein, S.H. and Damshek, W.- Involvement of the central nervous system in a case of glandular fever. New England J. Med. 1931, 205, 1238.
- Evans, A.- Serological studies in Infectious Mononucleosis. J. Immunol., May 1950, 64 (411-420).
- Garvin, J.S.- Infectious Mononucleosis with Guillain-Barré syndrome. J. of Amer. Med. Assoc. Chicago 1953, 151:4, 293.
- Gautier, A.- Les Méningo-Encéphalites Lymphocytaires chez l'enfant, thèse No 2250, Genève 1954.
- Gautier, P.- Quelques considérations sur la fièvre ganglionnaire. Rev. fr. pédiat. 1926, 2, (475-480).
- Gautier, P.- La fièvre ganglionnaire et ses complications rénales. Rev. méd. Suisse Romande. 1926, 66 (190-195).
- Glanzmann, E.- Das Lymphaemoide Drüsenfieber. Abhandlungen a.d. Kinderh. u. Ihren Grenzgebieten. Beihefte Z. Jahrb. f. Kinderh. 1930.
- Glanzmann, E.- Einführung in die Kinderheilkunde. Wien, Springer Verlag, 1949.
- Hubert, S.S. and Collee, J.M., Smith, B.M.- Infectious Mononucleosis, British Med. J., March 1954, 8 (671-674).
- Isaac, R.- Chronic Infectious Mononucleosis Blood, 1948, 3, 858.
- Jambon, M. et Bertrand, L.- Mononucléose Infectieuse et Cortisone. Le Sang, 1953, XXIV (378-384).
- Karpinski, F.E.- Neurologic manifestations of Infectious Mononucleosis in childhood. Pediatrics, Springfield, 1952, 243, 265.
- Kissel, P., Arnould, G. et Leval, P.- Formes nerveuses de la Mononucléose Infectieuse. Sem. des Hôp. Paris, 1952, 28 : 10, 387.
- Kissel, P., et Arnould, G.- Les maladies à virus lymphotrope. Leurs manifestations nerveuses. Paris, G. Doin, 1952.
- Klovstad, O.- Guillain-Barré Syndrome in Infectious Mononucleosis. Acta Scand., 1950, 138:17, 70.

Khayatt, Quassim.- Mononucléoses Infectieuses, Diphtérie et Pneumonies atypiques. Thèse 2107, Genève 1952.

Libracht.- Infectious Mononucleosis A case of glandular fever with cerebral complications. Brit. med. J. 3 May 1952, 1 : 4765, 956.

Mozer, J.- Cortisone et Maladies infectieuses. Journées Thérapeutiques, 1955 (441-443).

Pfeiffer, E.- Das Drüsenfieber. Jahrb. f. Kinderh. 1889, 29, 257.

Paul, J.R. and Bunnell, W.- Presence of heterophilic antibodies in Infectious Mononucleosis. Amer. J. of Med Scienc. 1932, 183, 90.

Peters, C.H., Wideman, A., Blumberg, A., Ricker, W.A.- Neurologic manifestations of Infectious Mononucleosis with special reference to Guillain-Barré syndrome. Arch. int. med. 1947, 80, 366.

Rieker, W., Peters, C.H. and Wideman, A.- Association of Infectious Mononucleosis with Guillain-Barré syndrome. A report of two fatal cases. Blood, 1947, 2, 217.

Roch, M.- Méningite aiguë bénigne de l'adulte. Congrès fr. de Méd. Paris, 1936.

Slade, J. et R.- Involvement of the central nervous system in Infectious Mononucleosis report of two cases. New England J. Med., 1946, 234, 753.

Sohier, R.- La Mononucléose Infectieuse. Masson et Cie Ed., Paris 1943.

Sohier, R., Parnett, J. and Bernier, G.- Diagnostic sérologique de la Mononucléose Infectieuse par le test d'agglutination, sur sa valeur pratique. Bull. Men. Soc. Méd. et Hôp. de Paris, 1939, 63, 846.

Sprunt, T.P. and Evans, F.A.- Mononuclear Leucocytosis in Infectious Mononucleosis. John Hopkins Bull., 1920, 31, 410.

Thélin, F.- Rapports de la Mononucléose Infectieuse avec la Diph-
térie et les Pneumonies atypiques. Rev. Méd. de la
Suisse romande, 72, 240, 1952.

Tidy, H.L.- Infectious Mononucleosis. Blood, 1948, 3, 823.

Tidy, H.L. and Morely, E.B.- Glandular fever. Brit. Med. J.,
1921, 1, 100.

Vallery-Radot, P. et Hamburger, J.- Pathologie Médicale, 1951,
Vol. I, Ed. Flammarion, Paris.

